28 30

Beiträge

zur

Histogenese des Leberkrebses.

Eine Inauguralabhandlung

zur Erlangung

der

Doctorwürde in der Medicin und Chirurgie

unter dem Præsidium

von

Dr. **Oskar Schüppel,**

o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie

vorgelegt von

Berthold Karl Fetzer

aus Stuttgart.

Tübingen, 1868.

Druck von Heinrich Laupp.

Die Veröffentlichung dieser Arbeit bietet mir die erwünschte Gelegenheit, allen meinen verehrten Lehrern an hiesiger Hochschule meinen Dank auszusprechen für ihr gütiges Wohlwollen, das sie mir während meiner ganzen Studienlaufbahn zugewandt haben.

Insbesondere aber drängt es mich, meinem Danke gegen Herrn Prof. Dr. Schüppel hier öffentlich Ausdruck zu verleihen, nicht nur für die gütige Unterstützung, die er mir bei Ausarbeitung dieser Schrift, welche unter seiner Leitung im hiesigen pathologisch-anatomischen Institute entstanden ist, zu Theil werden liess, sondern für die überaus freundliche Theilnahme, die ich auch bei meinen sonstigen Studien von ihm in so reichem Maasse erfahren durfte.

Tübingen, 3. November 1868.

B. Fetzer.

Digitized by the Internet Archive
in 2018 with funding from
Wellcome Library

https://archive.org/details/b30568857

Obschon die pathologische Anatomie des Krebses und seine Entwickelungsgeschichte, sowohl im Allgemeinen, als in Bezug auf einzelne Organe, der Gegenstand besonderen Fleisses von Seiten der berufensten Forscher gewesen ist, so darf man doch nicht behaupten, dass diese Lehre nach allen Beziehungen zu einem befriedigenden Abschluss gelangt ist.

Lange Zeit ist die von Virchow ausgesprochene Lehre die herrschende gewesen, dass nämlich der Krebs, beziehungsweise die Krebszellen das Produkt einer Wucherung der zelligen Elemente seien, welche der Gruppe der sogenannten Bindesubstanzen angehören, und dass die Zellen der eigentlichen Parenchyme nur eine passive Rolle spielen, indem sie durch den Krebs verdrängt, beziehentlich substituirt werden.

Erst in neuester Zeit ist gegen diese so positiv hingestellte Lehre eine Reaktion eingetreten. Dieselbe schloss sich zunächst an die Genese des Epithelialkrebses und vorzugsweise des Epithelialkrebses der Haut an, für welche Thiersch [1]) in seinem berühmten Werk über den Epithelialkrebs den Nachweis geliefert hat, dass derselbe aus einer Wucherung der Epithelien der Talg- und Schweissdrüsen hervorgehe.

Diese Thatsache allein musste dazu auffordern auch in Bezug auf andere, namentlich drüsige Organe nachzuforschen, ob nicht auch hier den Epithelien, beziehentlich den Drüsenzellen eine aktive Rolle zugetheilt sei, d. h. ob sie nicht zum Ausgangspunkt einer krebsigen Wucherung werden können.

Bereits vor dem Erscheinen des Werkes von Thiersch hatte Cornil [2]) Beobachtungen veröffentlicht, nach welchen bei der Ent-

1) Thiersch, der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. Leipz. 1865.

2) Journal de l'anatomie et de la physiologie von Robin. I. année 1864. Paris. p. 183 ff. p. 386 ibid. p. 472 u. p. 627 ibid. II. année 1865. p. 266 u. p. 476. III. année 1866. p. 272 ff. Contributions à l'étude du développement histologique des tumeurs épithéliales (Cancroide) par les Drs. L. Ranvier et V. Cornil.

stehung namentlich der Brustdrüsen- und Magencarcinome die Drüsenzellen der betreffenden Organe sich vermehren und die Krebszellen produciren sollten. In derselben Richtung arbeitete Waldeyer [1]), der in seinem Aufsatz über die Entwickelung der Carcinome nicht bloss die Angaben von Cornil bezüglich des Brustdrüsen- und Magenkrebses bestätigte, sondern auch für den primären Krebs des Uterus und der Nieren die Entstehung aus den Drüsenepithelien der betreffenden Organe zu constatiren vermochte.

Ganz neuerdings hat Hirschfeld [2]) auch den primären Markschwamm des Hodens von einer Wucherung der Drüsenzellen desselben hergeleitet, nachdem früher Wyss [3]) das Gleiche für die Prostatakrebse angegeben hatte.

Was die Leber anbetrifft, so hat man bisher sehr ungenügende Erfahrungen über einen etwaigen Antheil ihrer Parenchymzellen an der Produktion von krebsigen Neubildungen gehabt.

Bekanntlich hat Rindfleisch [4]) im Jahr 1864 Beobachtungen über eine von ihm und Griesinger als „Leberadenoid" bezeichnete Neubildung veröffentlicht. Dieses Adenoid ist eine Geschwulst, die im Wesentlichen auf einer Hyperplasie der Leberzellen mit eigenthümlicher Anordnung der neugebildeten Zellen in Form hohler Cylinder mit gallig-schleimigem Inhalt beruht. Der letztere Umstand, nämlich der gallig-schleimige Pfropf in diesen mit Zellen ausgekleideten Schläuchen berechtigt dazu, in dem Adenoid eine wirklich drüsige Bildung zu erblicken.

Es liegt nun mit Rücksicht auf die Beobachtungen über die Entstehung primärer Krebse in anderen drüsigen Organen nahe zu vermuthen, dass ein Uebergang des Leberadenoides in den Leberkrebs bestehen dürfte, — mit anderen Worten, dass eine Hyperplasie und Metatypie der Leberzellen zu einer Bildung nicht mehr von drüsigem, sondern von krebsigem Charakter führt.

---

1) Ueber die Entwickelung der Carcinome. Virchow's Archiv. 1867. Bd. 41. S. 470 ff.

2) Archiv der Heilkunde. 1868. Heft VI.

3) Virchow's Archiv. 1866. Bd. XXXV. S. 378 ff.

4) Griesinger, das Adenoid der Leber, und Rindfleisch, Mikroskopische Studien über das Leberadenoid. Archiv der Heilkunde. 1864. V. p. 383 u. p. 395.

Was wir hier als Möglichkeit hingestellt haben, ist in jüngster Zeit (Juni 1868) von Rindfleisch [1]) positiv ausgesprochen worden, freilich nicht unter Anführung specieller Fälle, sondern in dogmatischer, dem Wesen des Lehrbuchs angemessener Form. Er giebt an (l. c. p. 408), dass die seltene Form des von ihm sogenannten diffusen Leberkrebses aus einer unmittelbaren Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen entstehe, während die Pfortadercapillaren obliteriren und sich zum Krebsstroma umwandeln.

Aehnliches hat Naunyn [2]) im Jahre 1866 behauptet, indem er die Entstehung mancher Formen des Leberkrebses auf eine Wucherung der Gallengangepithelien, beziehungsweise der Leberzellen zurückführt.

Während Rindfleisch aber den „diffusen“ Leberkrebs im Auge hatte, als er von der Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen sprach, bin ich nun in der Lage, den Nachweis führen zu können, dass es auch andere Krebsformen giebt, bei welchen diese Umwandlung stattfindet.

Eine solche wie es scheint sehr seltene Form des primären Leberkrebses, welche auch in makroskopischer Beziehung von grossem Interesse ist, werde ich in Nachstehendem genauer beschreiben. Das betreffende Präparat, zu dessen Untersuchung mich Herr Professor Schüppel aufforderte, stammt von Herrn Dr. Fiedler, Prosector am städtischen Krankenhaus in Dresden.

Es gewährt mir Vergnügen, Herrn Dr. Fiedler meinen besten Dank dafür auszusprechen, dass er mir die Erlaubniss zur Publikation dieses Falles gab und mir sammt dem betreffenden anatomischen Material eine sehr schöne farbige Zeichnung überliess, welche der in anatomischen Arbeiten so vertraute Moriz Krantz in Dresden von dem Präparate in frischem Zustand angefertigt hat.

Dieser Fall, welcher die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet, betrifft eine 45 Jahre alte Frau, welche, wie ich den schriftlichen Notizen des Herrn Dr. Fiedler entnehme, am 16. Dec. 1866

---

1) Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 3. Lfrg. Leipzig 1868.

2) Naunyn, Ueber die Entwickelung der Leberkrebse. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin von Reichert u. Dubois-Reymond. Berlin 1866. VI. pag. 717 ff.

in's Dresdener Stadtkrankenhaus aufgenommen wurde und bereits am 27. December desselben Jahres daselbst starb.

Die Kranke gab bei ihrer Aufnahme in das Krankenhaus an, seit ungefähr einem Vierteljahr Schmerzen im Unterleib und im Rücken zu haben. Seit zwei Monaten bemerkte sie Schwellung der Füsse, der Unterschenkel und des Bauches. Zugleich stellte sich Erbrechen, Herzklopfen und Kopfschmerz ein.

Bei ihrer Aufnahme in das Krankenhaus war Patientin fieberfrei, schlecht genährt, nicht ikterisch. In beiden Brusthöhlen liess sich die Anwesenheit von Flüssigkeit nachweisen (Hydrothorax). Ferner waren die Erscheinungen von Lungenemphysem vorhanden. Die Herzdämpfung zeigte sich verbreitert, die Herztöne waren diffus. In der Bauchhöhle fanden sich reichliche Mengen von Flüssigkeit. Die Leberdämpfung war nach unten und nach der linken Seite enorm vergrössert. Die Leberoberfläche fühlte sich höckerig an. Die Milzdämpfung war etwas vergrössert. Der Urin zeigte keinen Eiweissgehalt.

Aus diesen Umständen musste man annehmen, dass man es neben einem alten Lungenemphysem, welches wohl in keiner directen Beziehung zu der in Rede stehenden Leberkrankheit stand, mit einem rasch entstandenen Lebertumor zu schaffen habe, welcher recht wohl die vorhandenen Erscheinungen zu erklären vermochte. Dieser Lebertumor musste wohl maligner Natur sein, da er in so kurzer Zeit die ausgesprochenen Erscheinungen der Kachexie herbeigeführt hatte.

Während ihres zwölftägigen Aufenthaltes im Spitale zeigte die Kranke keine weiteren Erscheinungen von Belang. Es ist über den weiteren Verlauf der Krankheit und die Terminalerscheinungen nur das beizubringen, dass die Patientin schliesslich unter den Symptomen der Erstickung zu Grunde ging.

Bei der Section fand man einen Lebertumor, den ich sofort genauer beschreiben werde und über dessen Natur man für den Augenblick zweifelhaft blieb. Es schwankte die anatomische Diagnose zwischen einem Adenoid und einem Krebs der Leber. Neben dem Lebertumor bestand Lungenemphysem, Lungenödem, Hydrothorax, Ascites, Anasarka der untern Extremitäten. Die Milz war ansehnlich geschwollen, ungefähr ein Pfund schwer. Ihr Aussehen

war dunkelviolett, nicht speckig, ihre Consistenz weich. Alle Organe mit Ausnahme der Nieren zeigten hochgradige Anämie. Im Magen fand sich eine alte Narbe, in den breiten Mutterbändern einige Venensteine.

Die Leber hat im Ganzen betrachtet ihre gewöhnliche Gestalt beibehalten, nur scheint sie nach allen Dimensionen vergrössert. Ihr Gewicht beträgt 6 Zollpfund. Ihre Oberfläche ist an keiner Stelle mehr platt, sondern die Leber ist in ihrer ganzen Ausdehnung mit Höckern besetzt. Diese halbkugeligen Höcker sind durchschnittlich kirschkerngross, doch finden sich auch solche von der Grösse einer Linse bis zu der einer Haselnuss. Die Höcker sind von weicherer Consistenz. Die ganze Leber ist von einer stark verdickten getrübten Serosa überzogen, welche nicht nur über die Höcker weggeht, sondern auch in die stellenweise sehr tiefen Einziehungen zwischen denselben hinabsteigt. Durch diese Höcker und Vertiefungen entsteht bezüglich der Oberfläche der Leber einigermassen das Bild der sogenannten Schuhzweckenleber.

An der Abbildung, welche die Ober- und Schnittfläche des frischen Präparates wieder giebt (vgl. unsere Fig. 1), sieht man, dass die Leber aus zwei verschiedenen Gewebsmassen zusammengesetzt ist, nämlich aus einem sehr stark gerötheten Maschenwerk, welches nach der Farbe zu schliessen wohl sehr blutreich gewesen ist und, wie sich bei der späteren Untersuchung herausstellte, aus Bindegewebe besteht. Dieses Maschenwerk umzieht mit theilweise sehr dicken Balken, welche aber feine Fortsätze in die eingelagerten Gewebsmassen entsenden, die Leberläppchen. Letztere selbst haben eine weissgraue bis hellgraue Farbe. Doch sieht man überall kleine graubraune bis braungrüne Flecken in die helleren Massen der Läppchen eingesprengt, so dass die Schnittfläche ein eigenthümlich marmorirtes Aussehen annimmt (vgl. Fig. 1).

Die geschilderte Veränderung der Leber erstreckt sich gleichmässig über das ganze Organ, so dass kein Theil der Leber seine ursprüngliche Struktur beibehalten hat.

Die Gallenblase ist mässig vergrössert und erreicht ungefähr den Umfang einer kleinen Citrone. Ihre Oberfläche ist platt mit Ausnahme der Partie, wo der Körper der Gallenblase in den Blasenhals übergeht. An dieser Stelle wuchern die Knoten von Seiten

der Leber auf die Gallenblasenwand über und geben ihr auch ein knolliges Aussehen. Wenn man die Gallenblase der Länge nach spaltet, so ergiebt sich, dass die Vergrösserung der Gallenblase auf Rechnung der beträchtlich verdickten Wandung kommt, während das Lumen des Organes durch dieselbe Verdickung bedeutend verengert ist, indem der Grund der Gallenblase kaum noch eine mittelgrosse Zwetschge umfassen zu können scheint. Die Dicke der untern Wand der Gallenblase beträgt am Körper 1½, am Uebergang in den Blasenhals 3 Cm. Der mittlere Theil der Gallenblase ist in ein flaches Geschwür verwandelt, auf welchem knollige, polypöse und blumenkohlähnliche Massen emporwuchern, welche die Höhlung dieses Theils der Gallenblase beinahe vollkommen erfüllen. Die untere Hälfte des Ductus cysticus, der Ductus hepaticus und Ductus choledochus erscheinen frei und zeigen eine normale Schleimhaut.

Was die in Weingeist aufbewahrten und sehr abgeblassten Leberstücke anbetrifft, so fällt beim ersten Anblick einer frischen Schnittfläche sofort eine grosse Aehnlichkeit mit der Schnittfläche einer stark granulirten Leber auf. Man sieht nämlich das Gewebe durch derbe, sehnig glänzende Bindegewebsbalken, deren Breite selten unter ¼ Mm. bleibt, häufig auch 1 Mm. Dicke erreicht, in lauter meistens rundliche Abtheilungen gesondert, deren Ausdehnung von 2—10 Mm., manchmal etwas darüber oder darunter wechselt. In den derben Bindegewebszügen liegen zuweilen ganz kleine förmlich isolirte, etwa 1 Mm. im Durchmesser haltende Läppchen des Parenchyms, während auf der andern Seite die grösseren Knoten durch sehr schmale, mit unbewaffnetem Auge kaum noch zu erkennende Balken wieder in kleinere Abtheilungen zerfallen. In dem Balkenwerke beobachtet man namentlich an den Knotenpunkten die Durchschnitte von Röhren, gewöhnlich ihrer drei neben einander. Diese Durchschnitte, welche die Röhren bald mehr in der Quere, bald mehr der Länge nach treffen und welche sich auf einen Pfortaderast und die ihn begleitende Leberarterie und Gallengänge beziehen, fallen aber dadurch auf, dass die Grössendifferenzen zwischen denselben nicht so ausgesprochen sind, wie dies in der normalen Leber der Fall ist, sowie dadurch, dass ihr Lumen absolut verringert ist. Neben den kleinen Röhren der erwähnten Art sieht man auch grössere bis zum Durchmesser von 4—5 Mm. von einer dicken, sehnigen Adventitia um-

geben. Die rundlichen Läppchen, in welche das Parenchym durch die Bingegewebsbalken zerlegt wird und deren Grösse, wie oben angegeben, sehr wechselnd ist, erscheinen im Allgemeinen von hellgrauer Farbe, zeigen aber zahlreiche intensiv braungelbe und wieder andere ziemlich rein weisse Flecken, die ohne jede Regelmässigkeit über die Läppchen vertheilt sind. Die Läppchen selbst sind von weicher Consistenz und lassen beim Darüberstreichen einen trüben, etwas bröcklichten Saft austreten. Noch mehr geschieht dies, wenn man auf die Läppchen drückt und sie dann abspült, worauf die Schnittfläche zahlreiche grubige Vertiefungen zeigt, so dass sie ein fein spongiöses Aussehen gewinnt.

Untersucht man feine Schnitte aus einer beliebigen Stelle der Leber, so stösst man auf solche Abtheilungen, welche keine Spur mehr von Lebergewebe erkennen lassen. Solche Schnitte zeigen sich nach der Ausschüttelung mit Wasser und Glycerin, beziehungsweise nach der Auspinselung, zusammengesetzt aus einem bindegewebigen Gerüstwerk, welches mit seinen Balken rundliche unter einander communicirende Hohlräume bildet und mit den derben Bindegewebszügen, welche die grösseren Läppchen begrenzen, in unmittelbarem Zusammenhang steht. Die Maschen des Gerüstwerkes sind aber mit Zellen ausgefüllt und diese Zellen sind so reichlich vorhanden, dass sie bei Weitem die Hauptmasse der Substanz bilden.

Bei genauerer Betrachtung lassen sich bezüglich des Stromas und der Zellen folgende Verhältnisse constatiren:

Was zunächst die Alveolen betrifft, so sind dieselben theils rund, theils mehr oval, so dass der Querdurchmesser vom Längsdurchmesser um ein und mehrere Male übertroffen wird. Die Durchschnittsweite der Alveolen beträgt 0,2 Mm. Doch werden auch solche gefunden, deren Durchmesser nur 0,107 Mm. beträgt. Im Allgemeinen ist die Wandung des Alveolus platt, nicht ausgebuchtet.

Die Stromabalken zwischen den Alveolen zeigen folgende Beschaffenheit. Sie sind im Allgemeinen ziemlich fein und spinngewebeartig ausgebreitet, zum Theil längsgestreift, zum grösseren Theil aber mehr homogen, glasig, jedoch mit körnigstreifigen Partieen. Allenthalben steht es mit den die grösseren Läppchen zusammenfassenden gröberen und schon für das unbewaffnete Auge

deutlich erkennbaren Bindegewebsbalken in unmittelbarem Zusammenhang. Dieses gröbere Bindegewebsbalkenwerk schickt bald derbere, in der Regel aber feinere Ausläufer, die das Bindegewebsmaschenwerk der Krebsalveolen darstellen, in die anderen Gewebsmassen herein. Im Stroma des Krebses liegen in unregelmässigen Abständen von einander Kerne von rundlicher, ovaler oder spindelförmiger Gestalt, die in ihrer Grösse den Capillarkernen entsprechen.

Die Anzahl der Gefässe im Krebsstroma schien bei der mikroskopischen Untersuchung geringer, als man nach dem Anblick des frischen Präparates hätte erwarten sollen. Dieser Umstand erklärt sich daraus, dass keine künstliche Injection der Gefässe stattgefunden hatte.

Die Zellen in den Alveolen sind ausserordentlich klein und erreichen nur die Länge von 0,012 Mm. und die Breite von 0,0065 Mm. Ihre Gestalt ist oval und rundlich. Zellen mit Ausläufern konnte ich nirgends finden. Eine Membran, welche die Zellen umschliesst, war mir gleichfalls nicht möglich wahrzunehmen. Im Allgemeinen stellen sich die Zellen in der Art dar, dass ein deutlich bläschenartiger Kern, welcher sich bei günstiger Einstellung doppelt contourirt zeigt, von mehrweniger reichlicher Protoplasmamasse, nicht auf allen Seiten gleichmässig, eingehüllt wird. Das Protoplasma ist nach der Peripherie der Zelle hin nicht scharf durch eine Zellmembran abgegrenzt; aber trotzdem sind die Grenzen der einzelnen Zellen gegen einander deutlich zu erkennen. Daneben findet man viele freie Kerne ohne jede Einhüllungsschicht von Protoplasma. Die Zellen zeigen theils keine besondere Anordnung, theils sind sie nach Art eines Cylinderepithels angeordnet.

Es geht daraus hervor, dass wir es mit einer Neubildung zu thun haben, welche in ihrem Baue dem Carcinom entspricht. Denn wir haben vor uns ein deutliches Gerüstwerk, in dessen Maschenräumen oder Alveolen die Zellen theils mit theils ohne bestimmten Typus eingelagert sind.

Der Gedanke, der sich bei der Section aufdrängte, dass man es möglicherweise mit einem Leberadenoid zu thun habe, musste aufgegeben werden, da die Zellen, welche die Alveolenwand auskleideten, keine centrale Höhle, d. h. kein Drüsenlumen zwischen sich liessen.

Indessen ist mit der Diagnose des Carcinoms doch eben

noch nicht viel gesagt über die eigentliche Natur des vorliegenden Zustandes, welche erst dann als aufgehellt betrachtet werden kann, wenn wir die Entstehungsweise, die Genese der Neubildung klar legen können.

Unsere Hauptaufgabe bestand daher darin, zu ermitteln, aus welchen Elementen der Leber die Krebszellen und aus welchen das Stroma hervorgegangen sei.

Wir mussten uns hiezu um so mehr aufgefordert fühlen, als die makroskopische Erscheinungsweise des Carcinoms in diesem Falle von den bekannteren Formen des Leberkrebses weit abweicht, wie aus der oben gegebenen Beschreibung auf den ersten Blick ersichtlich sein muss.

Um die Entstehung der krebsigen Neubildung zu verfolgen, werden Parthieen aufgesucht, an denen noch Reste von Lebergewebe erhalten waren.

Dergleichen Reste fanden sich an vielen Stellen, meistens an der Peripherie der Krebsknoten, beziehentlich der Läppchen gelegen. Man sieht hier drei bis sechs oder mehr Leberzellenbalken neben einander liegen, an welche sich theils seitlich, theils nach dem Centrum des Acinus zu durch ein eigenthümliches Uebergangsgewebe allmählig das fertige Krebsgewebe anschliesst. Die Leberzellen sind als solche deutlich zu erkennen durch ihre netzförmige Anordnung, durch ihre diffuse gallige Färbung, durch ihre Grösse, sowie durch das Verhältniss der Grösse des Kernes zu der der Zelle. Sie liegen wie in der gesunden Leber in einfacher Reihe hinter einander. In der Richtung gegen das Krebsgewebe hin schliessen sich aber an die normalen Leberzellenbalken solche an, deren Breite auf Kosten des Gefässlumens vergrössert ist, theils dadurch, dass die Zellen sich aufgebläht und mit einer feinkörnigen albuminösen Masse erfüllt haben, jedoch ohne Veränderung des Kerns, theils dadurch, dass an die Stelle der einfachen eine doppelte Reihe sonst normaler Leberzellen getreten ist. Diese vergrösserten, respective in doppelter Reihe vorhandenen Leberzellen zeigen eine schwächere gallige Färbung als die Zellen der normalen Leberzellenbalken.

Die breiteren, aber doch noch vorwiegend gestreckten Leberzellenbalken nehmen nun allmählig in der Richtung gegen das Krebsgewebe hin eine mehr rundliche Form an oder drücken sich gegen-

seitig an einander platt und bekommen dadurch eine eckige Form, jedoch ohne dass der eine oder andere Durchmesser vorwiegend vergrössert wäre. An solchen rundlichen Haufen sieht man die Zellen vielfach schon ähnlich einem Cylinderepithelium gelagert. Es bleibt aber zwischen diesen epithelartig gelagerten Zellen, deren man fünf und mehr in einer Gruppe zählt, kein Drüsenlumen übrig, sondern die keilförmigen Zellen stossen mit ihren spitzen Flächen an einander.

Weiterhin bemerkt man, dass an diesen rundlichen Zellenherden, zwischen denen die Capillaren gänzlich comprimirt erscheinen, die Zellengrenzen sich vollkommen verwischen, indem gleichzeitig das äusserst feinkörnige Zellenprotoplasma sich etwas aufhellt und der galligen Imbibition gänzlich entbehrt. Das Verhalten der Kerne ist hiebei sehr schwierig zu verfolgen. Denn trotz der Aufhellung der Zellen bei Verlust ihrer Membran (Grenzcontour) und dem Zusammenfliessen des Protoplasmas treten die Kerne durchaus nicht deutlicher hervor, sondern entziehen sich sogar vielfach der Beobachtung gänzlich, so dass man nur eine trübe, rundliche kern- und farblose Protoplasmamasse vor sich zu sehen glaubt. Ganz in der Nähe solcher Stellen sieht man aber in den feinkörnigen Protoplasmaklumpen wieder zahlreiche theils runde, theils ovale Kerne auftreten, und um diese Kerne herum gruppirt sich nun das Protoplasma in der Art, dass man an Stelle des aufgequollenen Leberzellenbalkens eine grosse Menge kleiner zelliger Gebilde theils nach Art eines Cylinderepithels, theils ohne besonderen Typus neben einander gelagert sieht. Diese Zellengruppen haben bereits die Dignität der Krebszellen. Der Raum, den sie ausfüllen ist ein krebsiger Alveolus und das faserige, mit vereinzelten Kernen versehene Stroma entspricht den collabirten und obliterirten Lebercapillaren (vgl. Fig. 4).

Es geht aus dieser Schilderung hervor, dass zwischen dem fertigen Krebsgewebe und den normalen Leberzellen, soweit sie erhalten sind, ein Uebergangsgewebe liegt, welches ausschliesslich aus modificirten Leberzellen besteht, während von einer Neubildung, die mit den Gefässen zusammenhänge, von einer Wucherung bindegewebiger Elemente u. s. w. kar keine Rede ist. Vielmehr ist der allmählige Uebergang der Leberzellen in Krebszellen unmittelbar nachzuweisen und in allen seinen Zwischenstufen zu verfolgen. Der

Uebergang geschieht durch Hypertrophie und Vermehrung der Leberzellen, durch Verschmelzung der letzteren zu grösseren Protoplasmaklumpen und durch neue Gruppirung des Protoplasmas um Kerne herum, die vermuthlich von den Leberzellenkernen abstammen, aber in ungleich reichlicherer Anzahl als letztere vorhanden sind.

Allein nicht überall sieht man das noch erhaltene Lebergewebe durch die eben geschilderten Zwischenstufen in das fertige Krebsgewebe übergehen, sondern man beobachtet auch Stellen, wo ein oder mehrere grössere Krebsalveolen an das noch unveränderte, beziehentlich mehr oder weniger comprimirte Lebergewebe anstossen. In diesen Fällen sieht man die rundlichen Krebszellenhaufen von einer scharfen Contour umgeben, an die sich unmittelbar eine Reihe comprimirter Leberzellenbalken und weiterhin an diese normale Leberzellenbalken anschliessen. Es scheint, als ob diese Bilder dadurch zu Stande gekommen seien, dass die Hyperplasie der Leberzellen und ihre Umwandlung zu Krebszellen auf wenige Leberzellenbalken beschränkt geblieben, aber so schnell vor sich gegangen ist, dass die zunächst gelegenen von der Veränderung nicht ergriffenen Leberzellenbalken erdrückt werden mussten und eben durch den Druck, welchen sie erlitten, für die Umwandlung in Krebsgewebe unfähig werden, vielmehr den Krebs kapselartig umgrenzen mussten.

Stark atrophische, zu einem Strang comprimirte Leberzellenbalken sieht man auch ab und zu allseitig von Krebsgewebe umgeben daliegen und es macht an ausgepinselten Schnitten den Eindruck, als ob sie einen Theil des Krebsstromas ausmachten.

Indessen darf dieser Anblick nicht dahin interpretirt werden, dass das Stroma überall aus den Leberzellenbalken hervorgegangen sei, sondern muss so aufgefasst werden, dass ein Stück Lebergewebe durch allseitig heranwuchernde Krebszellenhaufen auf's Aeusserste comprimirt und atrophisch wurde. Für diese Auffassung spricht der Umstand, dass in der Nähe solcher atrophischer Leberzellen die Grösse der Alveoli stets eine viel beträchtlichere ist, als da wo der Uebergang zwischen Leberzellenbalken in Krebszellenhaufen ein allmähliger und über viele Leberzellenbalken verbreiteter ist. Es spricht ferner für diese Auffassung der Umstand, dass zwischen den grössten Alveolen auch sehr breite und deutlich streifige Stromazüge auftreten, welche offenbar als die Reste zahlreicher, parallel

verlaufender und jetzt obliterirter Capillargefässe zu betrachten sind, zwischen welchen die Leberzellen durch den erlittenen Druck ganz verschwunden sind.

Ehe wir uns zu einer vergleichenden Betrachtung des vorliegenden Falles mit andern Krebsformen der Leber entschliessen, muss noch das Verhalten der Bindegewebszüge zwischen den Krebsknoten, beziehungsweise den veränderten Leberacinis, sowie das Verhalten der interlobulären Gallengänge und, soweit möglich, der grossen Gefässe untersucht werden.

Das die Leberacini, respective Krebsknoten umziehende Bindegewebe zeigt sich an einzelnen Stellen insofern verschieden, als es stellenweise nur spärliche Kerne, an andern Orten aber auch äusserst massenhafte rundliche kleine Kerne enthält, wie sie in vielen Fällen von Lebercirrhose theils gleichmässig zerstreut, theils in Reihen und Haufen beisammenliegend angetroffen werden. Diese Verhältnisse haben mit der Krebsbildung als solcher nichts zu thun, sondern stehen im Zusammenhang mit der Wucherung des interacinösen Bindegewebes, als deren Theilerscheinung wir nach Analogie der Lebercirrhose das Auftreten massenhafter Kerne im Bindegewebe bezeichnen müssen. Ob die Hypertrophie des interacinösen Bindegewebes der Entstehung des Krebses vorausgegangen sei, d. h. also ob der Krebs in einer cirrhotischen Leber entstanden sei, oder ob interacinöse Bindegewebswucherung und krebsige Entartung der Leberzellen gleichzeitig stattgefunden haben, respective von der gleichen Ursache bedingt worden sind, mag vorläufig eine offene Frage bleiben.

Ausserdem bemerkt man aber auch innerhalb der die Läppchen trennenden Bindegewebsmassen noch eigenthümliche mit Zellen erfüllte Schläuche, welche zur Entwickelung des Krebses in naher Beziehung zu stehen scheinen. Abgesehen von den feinen interlobulären Gallengängen, welche an ihrem regelmässigen Epithelium und an ihrem centralen Lumen als solche mit Bestimmtheit zu erkennen sind, sieht man nämlich noch andere Zellenreihen, welche etwas breiter sind als die Gallengänge welche sich ferner vielfach varicös ausgebuchtet zeigen, welche sich ähnlich wie die Gallengänge verästeln, jedoch kein Lumen erkennen lassen, sondern soliden Zellensträngen entsprechen. Diese Zellenstränge sieht man zuweilen

in unmittelbarem Zusammenhange mit den zunächst gelegenen Alveolen. Sie sind mit den gleichen Zellen erfüllt, welche wir oben als constituirende Elemente des Leberkrebses beschrieben haben (vgl. Fig. 3).

Da nun mit Sicherheit an mehrfachen Stellen ein Zusammenhang der normalen Gallengänge mit den soliden Krebszellensträngen innerhalb des interacinösen Bindegewebes nachzuweisen ist und da man diese Zellenstränge mit den Zellen der Krebsalveolen ebenso in Verbindung stehen sieht, wie in der normalen Leber die Gallengangepithelien mit den Leberzellenbalken, so wird man zu dem Gedanken hingedrängt, dass auch die Gallengangepithelien in Wucherung gerathen und ihre Abkömmlinge zu Krebszellen umgewandelt worden sind.

In der That entsprechen die mikroskopischen Bilder, welche ich in dem vorliegenden Falle erhielt, sehr genau denjenigen, welche Naunyn in seinem oben erwähnten Aufsatz gegeben hat und welche er dahin interpretirt, dass er die Krebszellenbildung von den Gallengangepithelien ausgehen lässt.

Von den Gefässen lässt sich nichts bestimmtes angeben, da ich die Leber nur in Stücken zu Gesicht bekam und eine Injection, nachdem das Präparat in Spiritus gelegen hatte, nicht mehr ausgeführt werden konnte.

Wir haben also in unserem Fall einen Leberkrebs vor uns, der aus einer Wucherung und Transformation der Gallengangepithelien und der Leberzellen hervorgegangen ist, — ein vollkommenes Analogon des Epithelialkrebses der Haut, dessen Zellen sich aus einer Wucherung der Epithelien der Hautfollikel entwickeln, sowie anderer primärer Drüsenkrebse.

In Bezug auf die makroskopischen Verhältnisse, welche für den primären Leberkrebs in dem von uns eben beschriebenen Falle charakteristisch sind, mag gleich hier die Bemerkung eingeschaltet sein, dass eine Verwechselung mit andern anatomischen Zuständen der Leber, namentlich mit der cirrhotischen Fettleber auf den ersten Blick nicht ganz unmöglich erscheint.

Ich war in der Lage, eine solche cirrhotische Fettleber untersuchen zu können. Diese Leber gehörte einer Frau von 52 Jahren an,

die, dem Genusse geistiger Getränke stark ergeben, lange Zeit wegen syphilitischer Caries und Nekrose des Schädels in Behandlung stand und schliesslich unter den Erscheinungen eines hochgradigen Ascites gestorben ist. Es fand sich bei ihr ein ausgedehntes Cystovarium beider Seiten. Die Leber, welche mässig vergrössert war, zeigte eine festere Consistenz. Die Oberfläche des Organs trägt grössere und kleinere meist rundliche Höcker von der Grösse einer Erbse bis zu der einer kleinen Kastanie. Zwischen diesen Höckern ist die Serosa tief eingezogen. Auf der Schnittfläche erkennt man derbere und feinere Bindegewebszüge, die die einzelnen, durch ihre hellere graugelbe Farbe ausgezeichneten Leberparenchymprovinzen umziehen und gegen einander abgrenzen. Das Bild hat, wie gesagt, die grösste Aehnlichkeit mit den Bildern, die sich bei dem erst beschriebenen Fall von primärem Leberkrebs dem Auge darboten, wobei nur erwähnt sein mag, dass beide Präparate lange Zeit in Alkohol aufbewahrt gewesen sind. Die mikroskopische Untersuchung dagegen ergab eine Fettinfiltration der Leberzellen neben interacinöser Bindegewebswucherung, nirgends eine Krebsbildung. Der interacinösen Bindegewebswucherung mag die syphilitische Infection zu Grunde gelegen haben, doch ist daran zu erinnern, dass der habituelle Genuss von Spirituosen nicht ohne Einfluss darauf gewesen sein mag.

Es ist eine ziemlich allgemeine Annahme, dass die Krebse überhaupt und die Epithelialkrebse insbesondere in Folge eines langwierigen auf das betreffende Organ einwirkenden Reizes entstehen sollen. Vielleicht dass auch in unserem Falle von primärem Leberkrebs ein solches ursächliches Moment für die Krebsbildung gegeben ist in der Anwesenheit von Gallensteinen in der Gallenblase und in der Reizung, welche von hier aus sich über das ganze Organ verbreitet hat, oder welche doch wenigstens an Einer Stelle die Krebsbildung hervorrief und dadurch den Anstoss zur allmähligen Entartung des ganzen Organes gab.

Auf diesen Gedanken bringt mich ein Präparat, welches sich aus früheren Zeiten in der Tübinger pathologisch-anatomischen Sammlung findet und welches die eigenthümliche Aufschrift trägt:

„Erfüllung der Gallenblase mit Gallensteinen. Eigenthümliche Form der Schuhzweckenleber.“

Ueber den Ursprung und über das Alter des Präparates sind keine Notizen vorhanden. Das Präparat hat in vielfacher Beziehung so grosse Aehnlichkeit mit dem zuerst beschriebenen, dass ich es für angemessen halte eine genauere Beschreibung desselben hier zu liefern, aus welcher sehr bald hervorgehen wird, dass keine Lebercirrhose, sondern ein Leberkrebs vorliegt.

Die Leber zeigt keine auffallende Abweichung von den normalen Dimensionen. Der rechte Leberlappen ist von einer glatten Serosa überzogen. Die Oberfläche des rechten Leberlappens ist durchweg glatt und von keinen grösseren oder kleineren Protuberanzen besetzt. Nur am rechten Leberrande findet sich ein kirschgrosser Knoten von weicherer Consistenz. Sonst ist der rechte Leberlappen vollkommen normal. — Anders der linke Leberlappen. Dieser Lappen, sowie der Lobulus Spigelii und quadrangularis, bietet im Allgemeinen ganz und gar das Bild, wie die vorige Leber, dar. Die Leberoberfläche zeigt zahlreiche, grössere und kleinere, halbkugelige, meist rundliche, doch auch stellenweise mehr ovale, erbsen- bis kirschkerngrosse Protuberanzen, welche von einer nur wenig verdickten Serosa, die auch in die Vertiefungen zwischen die Höcker hinabsteigt, gleichmässig überzogen sind. — Die Gallenblase, welche nur wenig verdickte Wandungen und annähernd normale Grösse zeigt, trägt in ihrem Grunde verschiedene Geschwüre. Das grösste dieser Geschwüre ist silbergroschengross und hat scharf abgesetzte Ränder, ganz ähnlich dem runden Magengeschwür. Es perforirt die Mucosa vollkommen. Die Serosa im Grunde des Geschwüres ist mit der angrenzenden Leberpartie, beziehungsweise mit einem grossen Knoten durch sehnige Membranen verlöthet. Ganz in der Nähe dieses Geschwüres liegt ein zweites und ein drittes, nicht ganz so grosses und nicht so sehr in die Tiefe greifendes Geschwür, welches sonst vollkommen die gleichen Verhältnisse bietet, wie das eben beschriebene, rund ist und abgesetzte Ränder besitzt. Der übrige Grund der Gallenblase zeigt sich unregelmässig geschwürig und nur die Halspartie der Vesica fellea besitzt eine unverletzte Schleimhaut.

Es werden durch die ganze Dicke des Organes tiefe Schnitte gelegt und dabei geben sich folgende Verhältnisse zu erkennen.

Während der rechte Leberlappen zu gut zwei Dritttheilen normales nur in Folge der Fäulniss sehr matsch und weich gewordenes Leberparenchym zeigt, ist der linke Leberlappen sammt Lobulus quadrangularis und Spigelii, sowie der anstossende Theil des rechten Leberlappens und zwar vorzugsweise in den der Concavität der Leber zugekehrten Partieen in eine heterogene Geschwulstmasse umgewandelt. Man sieht, dass der linke Leberlappen und die eben bezeichneten Theile des rechten Leberlappens, ganz ähnlich wie im vorigen Falle, von einem groben Bindegewebsmaschenwerk durchsetzt sind, welches aus derben, feinere Ausläufer entsendenden Balken besteht und die klaffenden Lumina von Gefässen besonders an den Knotenpunkten erkennen lässt. Diese Balken begrenzen — ganz analog dem vorigen Falle — Inseln von der Grösse eines Sandkornes bis zu der eines Kirschkernes, meist von rundlicher Gestalt. Diese in die Lücken des Maschenwerkes eingelagerten Gewebsmassen lassen sich beim blossen Abspülen oder Darüberstreichen mit dem Messerrücken ausserordentlich leicht aus den Lücken lockern und in Gestalt eines trüben Saftes ausquetschen. Wenn man kleine Stücke aus diesen Partieen des Organes in Chromsäure sorgfältig erhärtet, so erhält man Bilder, welche denen vom vorigen Falle sprechend ähnlich sind. Man erkennt nämlich wiederum das bindegewebige Balkenwerk, welches rundliche Lappen von der genannten Grösse umschliesst. Diese Läppchen sind im Allgemeinen blass, an einzelnen Stellen sind sie bräunlich bis gelb gefärbt. Die Consistenz der Läppchen ist weich. Die Partieen, aus welchen der bröckliche Saft auf die angegebene Weise ausgequetscht ist, haben durchaus ein feinspongiöses Ansehen. — Von den mikroskopischen Verhältnissen habe ich nur zu erwähnen, dass ich wiederholt ganz dieselben Bilder fand, wie im vorigen Falle. Auch hier konnte ich wahrnehmen, wie die peripherischen, an die grossen Bindegewebsbalken anstossenden Leberzellenbalken noch von normaler Grösse sind und normale gallige Färbung und normale Verhältnisse in Beziehung auf Kern und Protoplasma zeigen, wie sich an sie hellere, geschwellte und aufgequollene Leberzellenbalken anschliessen, zwischen welchen die Capillaren (dem Centrum zu) immer mehr comprimirt erscheinen und wie sie schliesslich meist im Centrum des Leberacinus in deutliches, das angrenzende normale und in der De-

generation begriffene Leberparenchym aus einander drängendes Krebsgewebe übergehen. Ich fand wiederholt diesen direkten Uebergang von Lebergewebe in Krebsgewebe, wobei schliesslich die comprimirten Capillaren das feine die Krebsalveolen umziehende Bindegewebsmaschenwerk darstellen. Die in den Alveolen enthaltenen Zellen sind ganz den im vorigen Falle als Krebszellen beschriebenen Zellen analog und dürfen daher zweifellos als Krebszellen angesprochen werden. Einen direkten Zusammenhang der Krebsherde mit Gallengängen, die durch Krebszellen erfüllt sind, wie ich es im vorigen Falle beobachten konnte, war ich in diesem Falle nicht im Stande nachzuweisen, weil sich das Präparat bereits in einem für die Untersuchung nicht mehr tauglichen Zustande befand.

Aus der hier gegebenen Schilderung des Präparates geht hervor, dass man es nicht mit einer eigenthümlichen Form der Lebercirrhose zu thun hat, wie die Etiquette sagt, sondern mit einem Krebs, dessen einzelne Abtheilungen nur von starken Bindegewebszügen umgeben und von einander abgegrenzt sind. Dass es keine Cirrhose ist, dafür spricht der Umstand, dass die Affection nur über ein starkes Drittel der Leber ausgebreitet ist, während die andern beiden Drittel gesund sind, dass die kranken Stellen gegen die gesunden scharf abgegrenzt sind und dass ein vollkommen isolirter Herd, welcher ganz die anatomischen Verhältnisse des linken Leberlappens zeigt, sich am Rande des rechten Leberlappens vorfindet.

Es besteht eben zwischen diesem und dem vorigen Falle vollkommene Aehnlichkeit mit Ausnahme des Umstandes, dass in unserem zweiten Falle die krebsige Degeneration auf einen Theil der Leber beschränkt blieb, während sie im ersten die ganze Leber gleichmässig ergriffen hat.

Leider hat das Präparat durch Fäulniss und unzweckmässige Aufbewahrung in dem Maasse gelitten, dass man nicht mehr daran denken kann, den histogenetischen Vorgang mit Sicherheit zu erkennen und klar darzulegen. Wir vermuthen nur für diesen zweiten Fall dieselbe Genese wie im ersten Fall, d. h. die Abstammung der Krebszellen aus den Leberzellen, aus dem Umstand, dass der makroskopische Anblick der Theile, die feinere Struktur, die massenhafte

Anhäufung des Bindegewebes, die Anwesenheit von Gallensteinen in der Gallenblase in beiden Fällen gleichmässig vorhanden sind.

Wir haben bei unserem ersten Fall die Frage offen gelassen, ob der Krebsentwicklung ein cirrhotischer Process, d. h. eine Wucherung des interacinösen Bindegewebes voraufgegangen ist oder ob die letztere gleichzeitig mit der krebsigen Entartung vor sich ging und mit der letzteren die gleiche Ursache hatte. Mit Rücksicht auf den zweiten oben beschriebenen Fall von Leberkrebs möchte diese Frage dahin zu beantworten sein, dass ein und derselbe Reiz, nämlich die Anwesenheit von Gallensteinen und die damit verbundenen Störungen gleichzeitig sowohl die interacinöse Bindegewebswucherung, als auch die krebsige Entartung der Parenchymzellen bedingt haben mag. Wenn auch der supponirte Reiz nicht die Ursache für die Lebererkrankung sein sollte, so würde doch unser zweiter Fall immer noch den Beweis liefern, dass die interacinöse Bindegewebswucherung an die Krebsentwicklung gebunden ist und so zu sagen eine Theilerscheinung der krebsigen Leberentartung ausmacht. Wir befinden uns, was diesen Punkt anbelangt, in vollkommener Uebereinstimmung mit den Angaben von Waldeyer, welcher sich dahin ausspricht, dass bei jedem Drüsenkrebs neben der Wucherung der Epithelien auch noch eine solche des Bindegewebes vorhanden sei.

Während wir bisher den Nachweis geführt haben, dass es eine seltene Form von primärem Leberkrebs gibt, die auf einer Umwandlung der Leberzellen in Krebszellen beruht, so scheinen in den ungleich zahlreicheren Fällen von secundärem Leberkrebs sich die Leberzellen der Neubildung gegenüber passiv zu verhalten, so dass die Entwickelung der letzteren nur noch aus dem Bindegewebe oder aus den Gefässen erfolgen kann. Die Entwickelung des Krebses aus dem Bindegewebe heraus ist jedenfalls diejenige, welche gerade an der Leber am schwierigsten nachzuweisen sein möchte. Dagegen kann man die Betheiligung der Gefässe an der Krebsbildung in diesem Organ verhältnissmässig leicht constatiren. Wir haben hierbei nicht diejenigen Fälle im

Auge, in welchen es sich um eine Einwanderung von Krebszellen in die Lebergefässe vermittels der Blutbahnen handelt, sondern nur diejenigen, wo die Capillarzellen selbst sich vergrössern und zu Krebszellen auswachsen. Bisher ist Rindfleisch[1]) in seinem Lehrbuche der pathologischen Gewebelehre der einzige gewesen, der diese Art von Genese für den Leberkrebs aufgestellt hat. Während aber Rindfleisch dieselbe nur von dem pigmentirten Strahlenkrebs der Leber angibt, bin ich in der Lage sie auch von dem gemeinen secundären Markschwamm der Leber behaupten zu müssen. Ich beziehe mich dabei auf folgenden Fall:

Herr G., ein Mann von 39 Jahren, mit blasser Haut und grauen Haaren, sehr dürftig genährt, litt seit einigen Monaten an Heiserkeit, die sich allmählig bis zur vollständigen Stimmlosigkeit steigerte. Die laryngoskopische Untersuchung ergab die Anwesenheit eines ausgedehnten Geschwüres am Kehlkopfe. Wenige Wochen vor dem Tode des Patienten traten die ausgesprochenen Symptome eines Leberkrebses hervor. Bei der Section fand sich, dass der Kehlkopf Sitz eines umfangreichen Krebsgeschwüres war. Die linke Hälfte der Epiglottis, das Ligamentum aryepiglotticum sinistrum, die den Recessus laryngopharyngeus bildenden Weichtheile, das linke obere Stimmband, die linke Hälfte der unteren Partie der vorderen Rachenwand sind an der Krebsbildung betheiligt, in der Art, dass die Ränder des Krebsgeschwüres wallartig emporgewölbt sind, während die mittleren Partieen im Zerfall begriffen sind. Aus dem Grunde des Geschwüres erheben sich papilläre blumenkohlähnliche Massen. Die Zunge ist frei. — Ausserdem ergab die Section eine schwache doppelseitige Pleuritis mit spärlichem Exsudat und zahlreichen plaqueförmigen kleinen Krebsen der Pleura diaphragmatica und pulmonalis beider Seiten. Die Leber, um fast das doppelte vergrössert, trägt zahlreiche Knoten von miliarer bis Wallnussgrösse und weissgrauer Farbe. Die Knoten tragen durchaus den Charakter des Markschwammes und compriniren das spärliche zwischen ihnen vorhandene Lebergewebe zu einer blassen graugelben Masse. Die Markschwammmassen mögen etwa $^4/_5$ der gesammten Lebermasse ausmachen.

1) Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 3. Lfrg. Leipzig 1868. S. 401.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich Folgendes: Partieen aus dem wallförmigen Rande des Krebsgeschwüres des Kehlkopfes zeigen langgestreckte Alveolen und zwischen denselben schmale Stromazüge. Die Alveolen sind erfüllt mit polyedrischen Zellen, die nach Art eines niedrigen Cylinderepithels auf den Stromabalken aufsitzen. Im Innern der die Alveolen ausfüllenden Zellenmassen liegen mässig zahlreiche kugelige Nester, welche aus concentrisch über einander geschichteten Plattenepithelzellen bestehen. Somit musste der Kehlkopfkrebs zur Klasse der sogenannten Epithelialkrebse gerechnet werden.

Die mikroskopische Untersuchung der secundären Leberkrebse gestaltete sich in ihren Resultaten etwas verschieden nach der Grösse der Knoten. Die grösseren und mittelgrossen bestehen aus einem verhältnissmässig zarten Stroma, in dessen meist länglichen Alveolen die kugeligen, ovalen oder häufiger spindelförmigen Zellen ohne einen bestimmten Typus angeordnet sind. Nur die spindelförmigen Zellen liegen näher gegen die Stromazüge hin und verlaufen parallel mit diesen. — Miliare Krebsknoten dagegen zeigen zwar im Wesentlichen die gleichen Verhältnisse, nur ist ihr Stroma ausserordentlich zart und ihre Zellen haben ausschliesslich eine spindelförmige Gestalt. In der nächsten Umgebung solcher miliarer Krebse sieht man die Leberzellenbalken verschmälert und anstatt des der normalen Capillarwand entsprechenden Saumes sieht man langgestreckte, spindelförmige Zellen liegen, welche mit einem langen, schmalen Kern versehen sind. Diese Zellen liegen aber nicht immer in einfacher Reihe hinter einander, sondern zum Theil auch zu zweien oder dreien neben einander, indem sie gleichzeitig mit ihren Enden in das Gefässlumen hereinragen (vgl. Fig. 2). Weiterhin sieht man, dass diese spindelförmigen Zellen das Gefässlumen, welches sich auf Kosten der Leberzellenbalken erweitert, vollkommen ausfüllen. Endlich werden die Leberzellen ganz erdrückt und die den erweiterten Gefässdurchschnitten entsprechenden Gruppen von Spindelzellen rücken dicht aneinander, indem sich die Anzahl der Zellen noch fortwährend vermehrt. An denjenigen Stellen der Leber, wo sich die Vergrösserung der Capillarzellen, ihre Umformung zu spindelförmigen Zellen und späterhin ihre Ablösung von den Leberzellenbalken noch nicht constatiren lässt, sieht man keine fremdartigen

Elemente im Lumen der Capillaren liegen. Es kann daher in dem vorliegenden Falle nicht behauptet werden, dass eine Einwanderung von Krebszellen in die Leber stattgefunden habe. Ebensowenig möchten wir aber behaupten, dass eine solche Einwanderung bestimmt nicht stattgefunden hat. Dagegen ist es ganz ausgemacht, dass die Capillarzellen selbst in der ausgedehntesten Weise an der Produktion der Krebszellen betheiligt sind, und zwar in der Weise, wie es bereits Rindfleisch [1]) in seinem Lehrbuch angegeben hat.

---

1) Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. 3. Lfrg. Leipzig 1868. S. 410 u. 411.

Epikrise.

Es wird nicht unpassend sein, nach den hier niedergelegten Mittheilungen einen Blick auf die Lehre von der Genese der Leberkrebse überhaupt zu werfen, wie sie sich nach unseren bisherigen Erfahrungen gestaltet hat.

Man hat von allen histologischen Bestandtheilen der Leber die Behauptung aufgestellt, dass sie als Ausgangspunkt für die dem Krebs zu Grunde liegende Zellenneubildung dienen könnten. Am seltensten ist diese Behauptung bezüglich der Leberzellen aufgestellt worden. Naunyn that es mehr vermuthungsweise, Rindfleisch bezüglich des sehr seltenen (primären?) sogenannten diffusen Leberkrebses, und wir haben es nachgewiesen für einen in makroskopischer Beziehung sehr merkwürdigen und wie es scheint sehr selten vorkommenden Fall, welcher einen primären Leberkrebs darstellt und auch nicht zu secundärer Krebsentwickelung in andern Organen geführt hat. Bei der geringen Anzahl von Erfahrungen bezüglich dieser Krebsform ist es unmöglich, sich bestimmt darüber auszusprechen, ob der mit einer Wucherung der Parenchymzellen beginnende Krebs immer ein primärer Krebs ist, wie man dies nach Analogie des primären Drüsenkrebses in Mamma, Magen, Uterus, Nieren etc. zu erwarten geneigt sein dürfte. Uebrigens darf man wohl fragen, ob alle diejenigen Fälle, welche in der Litteratur als

primäre Krebse der Leber angeführt wurden, auch wirklich primäre Krebse derselben waren. Denn die überwiegende Grösse und die vorgeschrittenen Metamorphosen der Krebsknoten gegenüber gleichzeitig auftretenden Krebsgeschwülsten in andern Organen können unmöglich schon an und für sich den Beweis liefern, dass der Leberkrebs in solchen Fällen der primäre gewesen sei. Es wird daher nöthig sein, noch weitere Erfahrungen über das Vorkommen primärer Leberkrebse zu sammeln und zwar mit Rücksicht darauf, ob die Leberzellen in solchen Fällen bei der Krebsbildung eine aktive oder eine passive Rolle spielen. Im Allgemeinen darf man nach den bisherigen Erfahrungen über primäre Drüsenkrebse die Vermuthung aussprechen, dass auch die wirklich primären Leberkrebse auf eine Wucherung der Leberzellen und Gallengangepithelien zurückzuführen sein möchten, wie wir es eben in unserem Falle nachgewiesen haben.

Die Ansichten darüber, welchen Antheil die Gefässe an der Produktion von Krebsgeschwülsten der Leber nehmen, gehen sehr weit aus einander. Zieht man zunächst die positiven Angaben in Betracht, welche darüber vorliegen, so ist Rindfleisch der einzige, welcher die Entstehung der Krebszellen in gewissen Fällen auf eine Wucherung und Umbildung der Capillarzellen, beziehungsweise der Gefässendothelien zurückgeführt hat. Er hat dabei den sogenannten pigmentirten Strahlenkrebs im Auge, von welchem er nicht anführt, ob er ein secundärer oder ein primärer Krebs der Leber gewesen sei. Wir haben oben unsere eigenen Beobachtungen über die aktive Betheiligung der Endothelien der Gefässe vorgebracht. Diese Beobachtung bezieht sich aber auf einen secundären Leberkrebs, welcher in der Form des Markschwammes auftrat. Alle anderen Beobachter haben den Gefässen in der Regel nur eine passive Rolle zugeschrieben, indem sie dieselben veröden und sich in eine fibröse Masse umwandeln liessen. Wir können in dem eben Gesagten nur die Aufforderung finden, weitere Beobachtungen über das Verhalten und den Antheil der Gefässwandungen an der Krebsbildung anzustellen, und es wird dies um so nöthiger sein, als es sich dabei um eine äusserst wichtige Frage der allgemeinen Pathologie handelt. Es stehen sich bekanntlich über den Vorgang bei der secundären Krebsbildung und über die Ursachen der letzteren

zwei Ansichten schroff gegenüber. Nach der einen Ansicht bilden sich secundäre Krebse dadurch, dass aus der primären Geschwulst zellige Elemente in die Blut- und Lymphgefässe übergehen und vermittels dieser verschleppt werden. An dem Orte ihrer Einwanderung sollen sie sich vermehren und somit den secundären Krebs hervorbringen. Diese Ansicht findet ihre hervorragendsten Vertreter in Thiersch und Waldeyer. — Nach der andern Ansicht würden es nicht zellige Elemente sein, sondern die aus dem primären Krebs herstammenden Säfte würden, wenn sie mit andern Geweben in Berührung kommen, diese zur Wucherung und Krebsbildung anregen. Dieser Ansicht huldigen unter Anderen Virchow und Rindfleisch.

Während nach der letzteren Ansicht die Ursache der secundären Krebsbildung in einer durch den primären Krebs bedingten „infectiösen Dyskrasie“ zu suchen ist, muss nach der ersteren Ansicht der secundäre Krebs gewissermassen als „Ableger“ des primären betrachtet werden (Implantationstheorie), indem eine Keimzelle aus der primären Geschwulst am Orte der secundären Geschwulstbildung „implantirt“ wird.

Was unsere Stellung diesen beiden Ansichten gegenüber betrifft, so können wir uns auf Grund der hierher bezüglichen Beobachtungen weder für die eine, noch für die andere ausschliesslich erklären. Es scheint uns im Gegentheil, als ob man gerade von der Genese der Leberkrebse her Argumente für beide Entstehungsweisen ableiten könnte. Für die Implantationstheorie spricht in überzeugender Weise der von Herrn Professor Dr. Schüppel[1]) publicirte Fall, in welchem eine Einwanderung von Krebszellen aus der Milz in die Gefässe der Leber stattfand und zur ausgedehntesten krebsigen Infiltration des ganzen Organes führte. Es spricht ferner dafür das Auftreten secundärer Leberkrebse in den Fällen, wo eine Ausfüllung der Pfortaderwurzeln und des Pfortaderstammes mit Krebsmasse von einem primären Magen- oder Darmkrebs her eingetreten ist. Denn hier sind die günstigsten Bedingungen für eine Verschleppung von Krebszellen

---

1) Zur Lehre von der Histogenese des Leberkrebses. (Archiv d. Heilkunde. IX. Bd. 1868.)

gegeben. — Auf der anderen Seite scheint die Betheiligung der Gefässendothelien an der Krebsbildung, wie wir sie in dem letzten, von uns erwähnten Falle beobachtet haben, und wie sie auch von Rindfleisch angenommen wird, zu Gunsten der infectiösen Dyskrasie zu sprechen, einmal weil in solchen Fällen eine Implantation nicht nachweisbar ist, und zweitens weil die Gefässendothelien dem mit dem Blute circulirenden Infectionsstoff früher ausgesetzt sind, als die andern, das Gefäss umgebenden, histologischen Bestandtheile.

Wir verhehlen uns zwar nicht, dass das Gewicht der für jede der beiden Theorieen angeführten Gründe ein sehr geringes ist; umsomehr aber darf die Forderung aufgestellt werden, dass man beide Theorieen auf Grund weiterhin anzustellender Beobachtungen einer eingehenden Prüfung unterwirft. Jedenfalls reichen die positiven Beobachtungen und Erfahrungen noch nicht aus, um sich ausschliesslich für die eine oder die andere Ansicht aussprechen zu können. Es will uns scheinen, als ob beide Theorieen sehr wohl neben einander existiren könnten.

Was endlich den Antheil des Bindegewebes und seiner Zellen an der Krebsbildung in der Leber anbetrifft, so hat man früher, wie wir Eingangs erwähnten, in dem Bindegewebe der Leber die ausschliessliche Keimstätte des Leberkrebses überhaupt erblicken zu müssen geglaubt.

Wir brauchen in dieser Beziehung nur auf die Abhandlungen von O. Weber[1]) und E. Wagner[2]) zu verweisen. Dass diese Ansicht mindestens keine ausschliessliche Berechtigung hat, geht aus dem schon Gesagten zur Genüge hervor. Aber es scheint uns, als ob ihre Berechtigung überhaupt schwer zu erweisen sei. Uns ist es in keinem Falle gelungen, positive Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, dass das Bindegewebe in der Leber bei der Entstehung des Leberkrebses eine andere Rolle spiele, als die, dass es wuchert und wieder bindegewebige Massen erzeugt. Andere Beobachter

---

1) O. Weber: Ueber die Entwicklung des Epithelialkrebses in inneren Organen nebst Bemerkungen über die Struktur der Leber und Lunge. Virchow's Archiv. Bd. XXIX. 1864. VII. S. 163 ff.

2) E. Wagner, Struktur des Leberkrebses. Archiv der Heilkunde. Bd. II. 1861. S. 209 ff.

aus der neueren Zeit, wie Rindfleisch, gedenken des Bindegewebes bei der Genese des Leberkrebses gar nicht. Indessen würde es doch wohl übereilt sein, schon jetzt behaupten zu wollen, dass das Bindegewebe in der Leber überhaupt niemals als Keimgewebe des Krebses fungiren könne. Auch hierüber werden weitere Beobachtungen zu entscheiden haben.

Erklärung der Abbildungen.

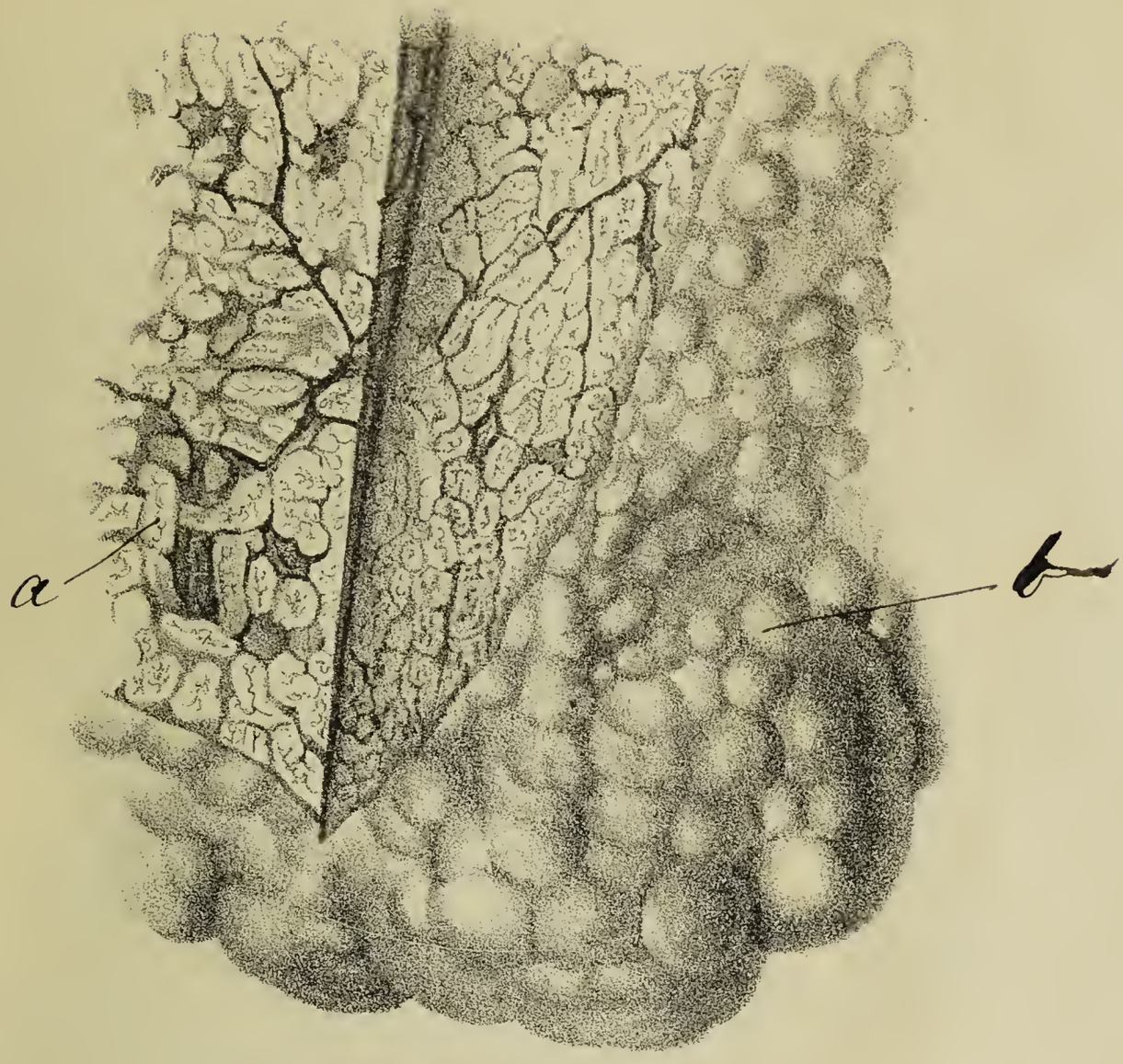
Fig. 1. **Primärer Leberkrebs.**
Makroskopische Ansicht des primären Leberkrebses von der Oberfläche (a) und auf der Schnittfläche (b) gesehen.

Fig. 2. Aus einem **secundären Markschwamm** der Leber.
Wuchernde Capillarzellen (a) in der Umwandlung zu Krebszellen begriffen.

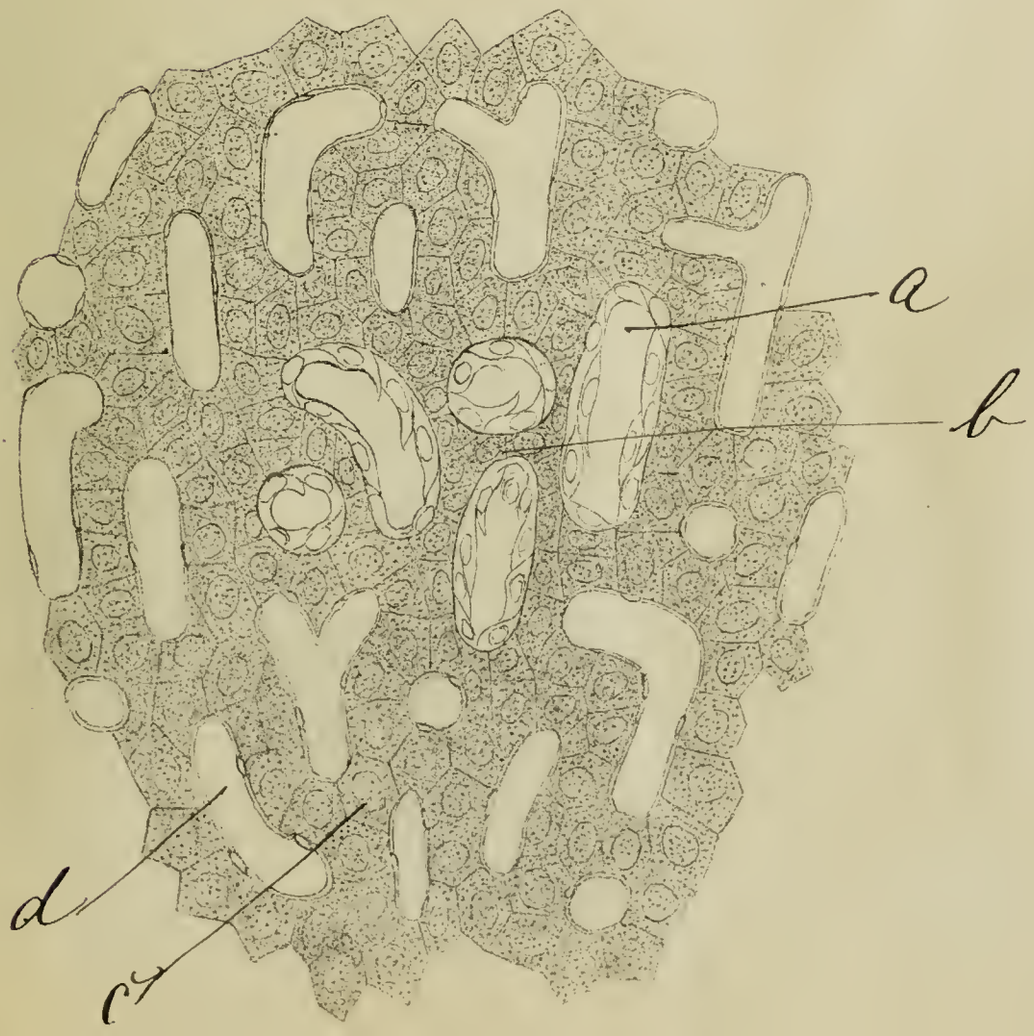
Fig. 3. **Primärer Leberkrebs.** Vom Rande eines Lobulus.
Die aus den Gallengangepithelien hervorgegangenen Krebszellen (a) wuchern vom Rande her in das Leberläppchen hinein (b) und comprimiren die Leberzellenbalken (c).

Fig. 4. **Primärer Leberkrebs.**
a. Interacinöses Bindegewebe in stärkerer Wucherung begriffen. — b. Normale Leberzellenbalken. — c. Hypertrophische Leberzellenbalken. — d. Ein ebensolcher mit Verwischung der Grenzen der Leberzellen. — e. Krebsalveolus mit Krebszellen erfüllt. — f. Krebsstroma nach Entfernung der Krebszellen, aus den obliterirten Capillaren hervorgegangen.

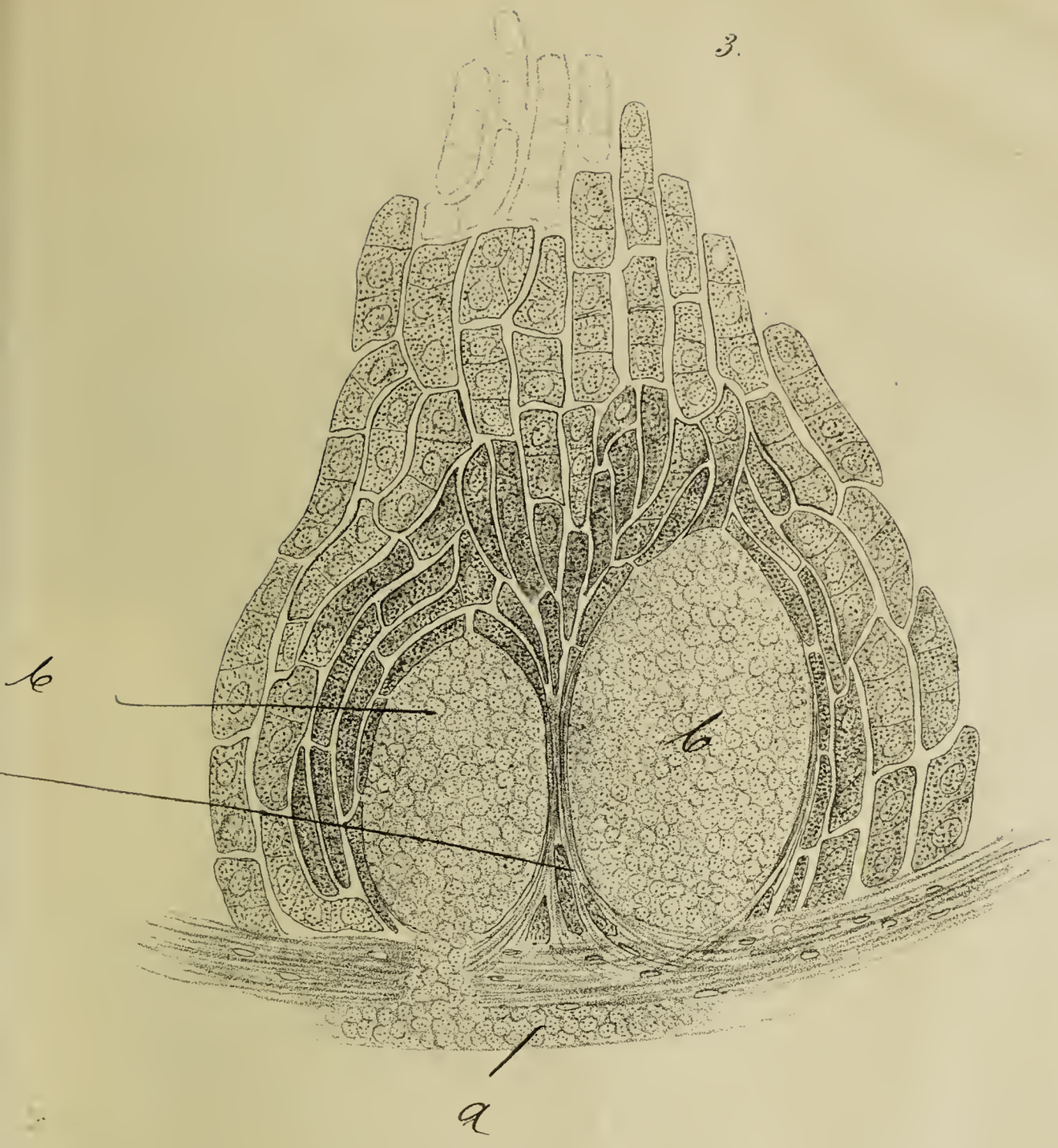
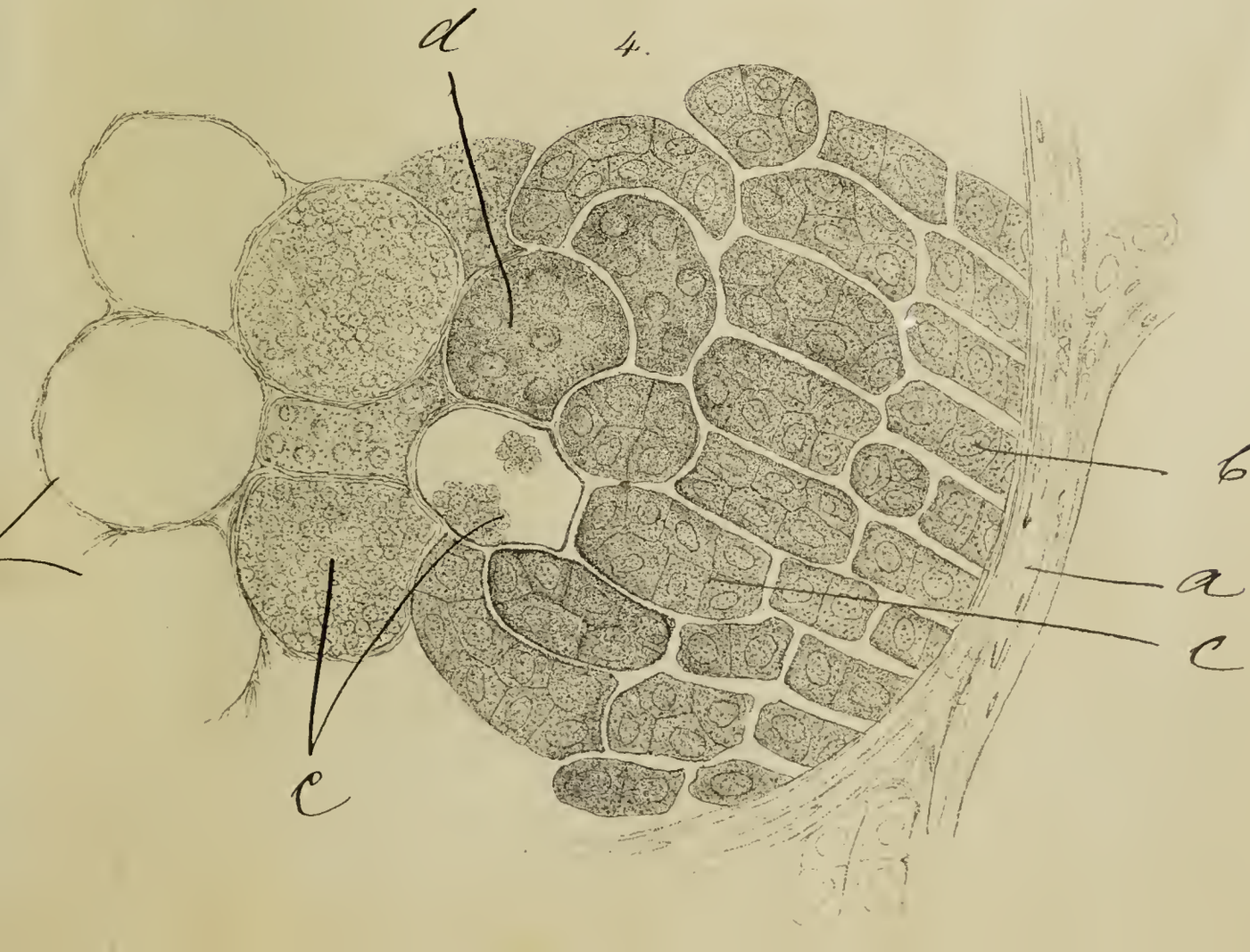
1.



2.



3.



4.